

[Excerpt translation]

Japanese Unexamined Patent Publication No. H11-271218

[0022]

- 5 Other examples of the material of the substrate 1, which can be effectively used, include resins such as non-stretched polyethylene terephthalate, non-stretched polycarbonate and triacetate, which have translucency, exhibit no anisotropy to polarization, and have physical properties excellent in workability.

MEASURING CHIP

Publication number: JP11271218

Publication date: 1999-10-05

Inventor: NAKAMURA HIROYUKI; NAGATA RYOHEI; SATO KIMIHARU

Applicant: DAINIPPON PRINTING CO LTD

Classification:

- international: G01N1/00; G01N1/10; G01N21/27; G01N1/00; G01N1/10; G01N21/25; (IPC1-7): G01N21/27; G01N1/00; G01N1/10

- European:

Application number: JP19980076142 19980324

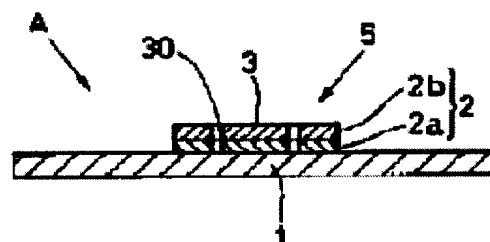
Priority number(s): JP19980076142 19980324

Report a data error here

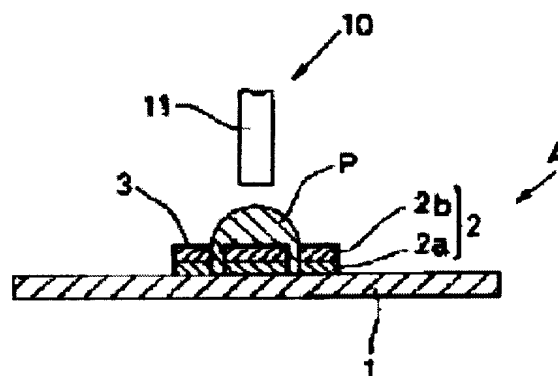
Abstract of JP11271218

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a measuring chip capable of securing a material such as a physiological active material to the surface. **SOLUTION:** A measuring chip A requires a solution to be held on the surface for a preset time. In this case, the measuring chip A includes at least a substrate 1 and surface layers 2, 3 laminated on the substrate 1. The surface of the substrate 1 is provided with higher affinity to the solution than that of the surface layer 3 and the surface layers 2, 3 are provided with grooves 30 ranging to the surface of the substrate 1.

(a)



(b)



Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-271218

(43) 公開日 平成11年(1999)10月5日

(51) Int.Cl.⁶
G 0 1 N 21/27
1/00
1/10

識別記号
1 0 1

F I
G 0 1 N 21/27
1/00
1/10

C
1 0 1 K
N

審査請求 未請求 請求項の数 5 O L (全 8 頁)

(21) 出願番号 特願平10-76142

(22) 出願日 平成10年(1998)3月24日

(71) 出願人 000002897
大日本印刷株式会社
東京都新宿区市谷加賀町一丁目1番1号
(72) 発明者 中村 洋之
東京都新宿区市谷加賀町一丁目1番1号
大日本印刷株式会社内
(72) 発明者 永田 良平
東京都新宿区市谷加賀町一丁目1番1号
大日本印刷株式会社内
(72) 発明者 佐藤 公治
東京都新宿区市谷加賀町一丁目1番1号
大日本印刷株式会社内
(74) 代理人 弁理士 平木 祐輔 (外1名)

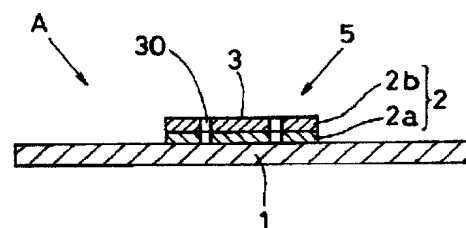
(54) 【発明の名称】 測定チップ

(57) 【要約】

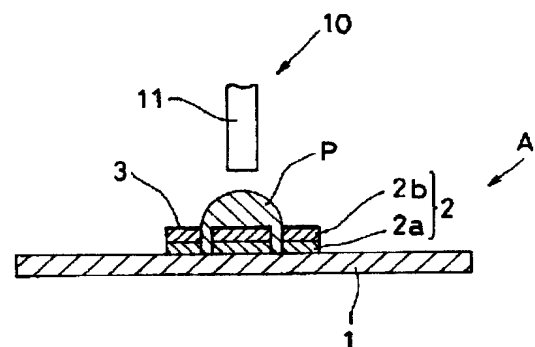
【課題】 表面に生理活性物質のような物質を確実に固定化することのできる測定チップAを得る。

【解決手段】 溶液を所定時間にわたり表面に保持しておくことを必要とする測定チップであって、該測定チップAは、少なくとも基板1と該基板1に積層された表面層2、3とを有しており、該溶液との親和性が表面層3よりも基板1の表面が高くされており、かつ、表面層2、3には基板1の表面に達する溝30が形成されている。

(a)



(b)



【特許請求の範囲】

【請求項 1】 溶液を所定時間にわたり表面に保持しておくことを必要とする測定チップであって、該測定チップは、少なくとも基板と該基板に積層された表面層とを有しており、該溶液との親和性が表面層よりも基板表面が高くされており、かつ、表面層には基板の表面に達する溝が一部に形成されていることを特徴とする測定チップ。

【請求項 2】 前記溝は環状をなしていることを特徴とする請求項 1 記載の測定チップ。

【請求項 3】 前記溝は、その一部が側方に解放した凹溝に接続していることを特徴とする請求項 1 又は 2 記載の測定チップ。

【請求項 4】 基板が透光性基板であり、表面層が金属薄膜及び生理活性物質を固定化する固定化膜とを有することを特徴とする請求項 1 ないし 3 いずれか記載の測定チップ。

【請求項 5】 固定化膜は金薄膜表面に形成された疎水性膜であることを特徴とする請求項 4 記載の測定チップ。

【発明の詳細な説明】**【0001】**

【発明の属する技術分野】 本発明は、例えば生理活性物質のような物質を含む溶液を表面に容易に保持することのできる測定チップに関する。

【0002】

【従来の技術】 測定チップの表面に試料液などを滴下し、該試料液などを適宜の測定手段により観察し分析することは通常行われている。例えば、透光性の基板上に試料液を配置して光を照射し、反射光や透過光の屈折率や吸収率などの変量に基づき試料を分析することは行われており、具体例として、臨床検査などでの免疫反応を利用した各種検査法において、生理活性物質の変化を高感度に検出することのできる光学的分析方法、例えば表面プラズモン共鳴（SPR）を利用した光学的分析方法などが挙げられる。

【0003】 前記した表面プラズモン共鳴を利用した光学的分析方法の場合、光学的分析装置に用いられる測定チップは、一般的には、下から透光性基板、金属薄膜及び分析対象物に応じた生理活性物質を固定化した固定化膜とからなり、このような構成を有する測定チップが、光学的分析装置のプリズム上に透光性基板側が面するようにしてセットされる。試料液は、給液ポンプを利用して生理活性物質を固定化した固定化膜面に連続して送り込まれるか、試料液を収容したセルの溶液面が固定化膜に接触するようにされ、生理活性物質と分析対象物の相互作用を生じさせる（例えば、特公平 5 - 2 1 8 1 号公報、特開昭 6 3 - 7 5 5 4 2 号公報など参照）。また、固定化膜に生理活性物質を固定化するには、固定化層を設けた基板を生理活性物質の濃厚溶液に浸漬するか、マ

イクロディスペンサーにより滴下する方法が取られている。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】 上記のように、表面プラズモン共鳴を利用した光学的分析方法の場合には、透光性基板の裏面に照射する入射光と該金属薄膜からの反射光の光学的分析から必要な情報を得るものであり、測定チップを構成する透光性基板表面の金属膜上の生理活性物質はごく小面積であって良く、また、固定化膜上に固定化された生理活性物質上には極少量の試料液が存在すれば十分に目的が達せられる。しかし、固定化層を設けた基板を生理活性物質の濃厚溶液に浸漬する方法によって生理活性物質を固定化する方法は、大量の濃厚溶液を必要とする。また、前記公報に記載されるような方法により、生理活性物質と分析対象物の相互作用を生じさせる場合にも、大量の試料液の調製を必要とし、試料調製のために、時間的かつコスト的にロスが存在する。

【0005】 本発明者らは、微量の生理活性物質の濃厚溶液あるいは試料液を測定チップ表面、すなわち透光性基板表面の固定化膜上に供与する手段として、従来知られたマイクロディスペンサーを用いて測定チップ表面に液滴を滴下することを試みた。しかし、測定チップ表面の親疎水性及び滴下する溶液の性質により、例えば、図 1 3 a ~ 図 1 3 c に示すように、マイクロディスペンサー 1 0 のニードル 1 1 先端から落下する液滴 P は、ニードル 1 1 先端の下方位置である基板 2 0 上の所定位置に留まらず、位置ずれを起こしてしまい、固定化あるいは反応に必要とされる時間、所定の場所に液滴を保持しておくことが困難であることを経験した。特に、測定チップの表面が疎水表面を有し、そこに蛋白質溶液を滴下すると上記現象は起こりやすかった。多少位置ずれを起こしても所望の部位を覆うことができる量を滴下すれば、所要の分析を行うことは可能であるが、一般に蛋白質溶液は高価なものであり、量産レベルでは、大量滴下は可能な限り避けなければならない。

【0006】 対応策として、図 1 4 に示すように、液滴 P をマイクロディスペンサー 1 0 のニードル 1 1 の先端に形成しておき（図 1 4 a）、基板表面に溶液が接触しても尚溶液を射出して、所定量射出した後（図 1 4 b）に、ニードル 1 1 を引き上げる（図 1 4 c）方法を試みた。この手法により、滴下位置は比較的安定し、所要時間にわたり所定位置で液滴を保持することができ、微量での分析が可能となったが、マイクロディスペンサー側の制御が容易でなく、量産レベルの手法としては有効とはいえない。

【0007】 本発明の目的は、測定チップの表面へ例えば生理活性物質のような物質を固定化する際に生じている上記のような不都合を解消することにより、固定化すべき物質を含む溶液を測定チップの表面に確実に固定化することを可能とする測定チップを提供することにあ

10

20

30

40

50

る。なお、測定チップの表面への物質の固定化態様としては、チップ表面に形成した固定化膜に対して生理活性物質のような物質を固定化する態様と、そのようにして固定化された物質に対して試料液中の分析対象物を相互作用させる態様の二つの態様が存在するが、本発明において「固定化」の用語は、特に限定的に用いている場合を除き双方の態様を含むものとして用いている。

【0008】

【課題を解決するための手段】上記の課題を解決するための本出願の測定チップは、溶液を所定時間にわたり表面に保持しておくことを必要とする測定チップであって、少なくとも基板と該基板に積層された表面層とを有しており、該溶液との親和性が表面層よりも基板表面が高くされており、かつ、表面層には基板の表面に達する好ましくは環状の溝が形成されていることを特徴とする。

【0009】上記の測定チップによれば、使用に際して、所要の溶液を例えばマイクロディスペンサーのような液滴滴下装置を用いて、溝近傍あるいは環状溝で区画された表面領域に滴下する。落下した液滴の一部は溝内に入り込んで基板表面に達することができる。それにより、表面層と溶液との間の親和性が低い場合であっても、溶液の一部はより親和性の高い基板表面との間で高い付着力を持つことが可能となり、滴下された位置に確実に留まることができる。

【0010】そのために、例えば溶液が当該測定チップの表面層に固定化すべき物質を含んだ溶液である場合に、当該物質を固定化すべき測定チップの表面が溶液との親和性がきわめて低いような場合であっても、溶液を測定チップの所望の表面部位に、所定の時間、すなわち、溶液中に含まれる物質と測定チップ表面物質との反応が進行して固定化するまでの時間、確実に保持することができ、それにより、少ない液量で所要物質を確実に固定化することが可能となる。

【0011】溝の幅に特に制限はないが、好ましくは0.5～5mm程度である。0.5mm程度より狭いと溶液の溝内への浸入が不十分となり、5mm程度より広いと溶液の無駄が大きくなる。また、溝の形状も任意であり、好ましくは環状であるが、楕円状、矩形状などであってもよく、単なる直線あるいは曲線状の溝であってもよい。

【0012】また、本発明による測定チップは、その用途が光学的分析装置用の測定チップであり、その表面に固定化すべき物質が生理活性物質であり、溶液が当該生理活性物質の高濃度溶液であるような場合に特に有効であり、光学的分析装置が生理活性物質の変化を高感度に検出することのできる、例えば表面プラズモン共鳴（SPR）を利用した光学的分析装置である場合に、特に有効である。その場合に、測定チップは、好ましくは基板が透光性基板とされ、表面層が金属薄膜及び生理活性物

質を固定化する固定化膜とを有するようにされる。

【0013】しかし、本発明による測定チップはそのような用途のものに限られることなく、例えば、紫外、赤外、円二色性、旋光分散分光光度計、サイクリックボルタモグラム、pHメータなどのための測定チップのように、測定あるいは分析作業時に、あるいはその前の準備作業時に、溶液を所定時間にわたり表面に保持しておくことを必要とする任意の測定チップであってよい。

【0014】

【発明の実施の形態】以下、添付の図面を参照しながら、好ましい実施の形態に基づき本発明を詳細に説明する。なお、以下の説明は、光学的分析装置としての表面プラズモン共鳴を利用した免疫センサーに用いるのに好適な測定チップを例とし、その表面に生理活性物質を固定化する場合を例として説明するが、前記のように、測定チップはこれに限らず他の任意の分析装置に用いる測定チップであってよい。

【0015】表面プラズモン共鳴現象とは、ガラスなどの光学的に透明な物質と金属薄膜層との境界から反射された単色光の強度が、金属の出射側にある試料の屈折率に依存することによるものであり、従って、反射された単色光の強度を測定することにより、試料を分析することができる。その分析装置に用いる測定チップは、基本的に、透光性基板と、この基板の一面に形成された金属薄膜と、この金属薄膜の上に形成された生理活性物質を固定化する固定化膜とから構成される。

【0016】図1はその測定チップを説明するものであり、透光性基板1の上に金属薄膜2が配置され、その上に、生理活性物質4を固定化する固定化膜3が形成される。透光性基板1は、一般的にはガラスや、レーザー光に対して透明な材料からなるものであり、その厚さは0.1～5mm程度である。金属薄膜2は、表面プラズモン共鳴が生じ得るようなものであればよく、金属の種類としては、金、銀、白金、銅、アルミニウムなどが挙げられ、それらを単独で又は組み合わせで使用することができる。また、前記透光性基板1への付着性を考慮して、透光性基板1と金、銀などからなる層との間にクロムなどからなる介在層が設けられる場合もある。金属薄膜2の膜厚は、100～2000Åであるのが好ましく、通常、100～500Å程度である。

【0017】生理活性物質4は、分析対象物（例えば、抗原など）と相互作用し得るものであれば特に限定されず、例えば免疫蛋白質、酵素、微生物、細菌などが挙げられる。免疫蛋白質としては、例えば分析対象物を抗原とする抗体を使用することができる。抗体としても特に限定されることなく、種々の免疫グロブリン、即ちIgG、IgM、IgA、IgE、IgDを使用することができる。具体的には、分析対象物がヒト血清アルブミンであれば、抗体として抗ヒト血清アルブミン抗体を使用することができる。また、農薬、殺虫剤、メチシリン耐

(4)

特開平 1 1 - 2 7 1 2 1 8

5

性黄色ブドウ球菌、抗生物質、麻薬、コカイン、ヘロイン、クラックなどを抗原とする場合には、例えば抗アトラジン抗体、抗カナマイシン抗体、抗メタンフェタミン抗体などの抗体を使用することができる。

【0018】酵素としては、分析対象物又は分析対象物から代謝される物質に対して活性を示すものであれば特に限定されることなく、種々の酵素、例えば酸化還元酵素、加水分解酵素、異性化酵素、脱離酵素、合成酵素などを使用することができる。具体的には、分析対象物がグルコースであれば、グルコースオキシダーゼを、分析対象物がコレステロールであれば、コレステロールオキシダーゼを使用することができる。また、農薬、殺虫剤、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌、抗生物質、麻薬、コカイン、ヘロイン、クラックなどを分析対象物とする場合には、それらから代謝される物質と特異的反応を示す、例えばアセチルコリンエステラーゼ、カテコールアミンエステラーゼ、ノルアドレナリンエステラーゼ、ドーパミンエステラーゼなどの酵素を使用することができる。

【0019】微生物、細菌としては、特に限定されることなく、大腸菌をはじめとする種々の微生物、細菌を使用することができる。また、生理活性物質4はDNA塩基鎖であってもよく、相補的な塩基鎖を特異的に結合させることができる。前記生理活性物質4を固定化する固定化膜3は、該生理活性物質4が担持又は固定化される層であればよく、例えば、多孔質材料として、合成繊維、天然繊維、無機繊維などからなる織物、編物、不織布や、多孔性の無機又は有機材料などが使用される（特開平3-164195号公報参照）。さらに、化学あるいは生化学反応に基づいたある特定の官能基を有する材料からなる薄膜のようなものであってもよい。

【0020】このような固定化膜3へ生理活性物質4を固定化するのには、何らかの手段により、所定量の生理活性物質4を固定化膜3に所定時間接触させておく必要がある。本発明による測定チップを用いることにより、その固定化がきわめて容易となる。

【0021】なお、本出願人は先の出願である特願平9-241276号において、透明基板、該透明基板上に配置される金属膜、該金属膜上に配置される例えば有機ケイ素膜のような疎水結合又は静電結合した膜、及び該膜上に配置される生理活性物質を備えたる、表面プラズモン共鳴を利用した免疫センサーに用いるのに好適な測定チップを提案しているが、このような疎水結合した膜に対して生理活性物質を固定化するような場合に、本発明による測定チップは特に効果的である。

【0022】図2は、本発明による測定チップの一実施形態を示す斜視図である。この種の光学的分析装置用測定チップAにおいて、透光性基板1は、1辺が18mm程度、厚みが0.1~0.5mm程度のガラス板である。基板1の素材としては、他に、無延伸ポリエチレンテ

6

フタレート、無延伸ポリカーボネート、トリアセートなどのように、透光性があり、偏光に対して異方性を示さず、かつ加工性に優れた物性を持つ樹脂材料も有効に用いることができる。透光性基板1の一方の面のほぼ中央部には、前記した金属薄膜2と固定膜3とが積層された分析領域5が形成され、この例では、該分析領域5にはその表面から透光性基板1の表面に達する環状の溝30が形成されている。

【0023】この例では、透光性基板1は13mm×18mm、厚さ0.3mmの青板ガラスであり、その上に、図3aに概念的に示すように、スパッタリングによりクロムからなる層2a、ついで金からなる層2bが形成され分析領域5となっている。スパッタリングは、クロムについては100W、30秒間、金については100W、150秒間で行い、得られたクロム層の厚さは32.2Åであり、金層の厚さは474Åである。上記の金属層2を有する透光性基板1を、ウンデカンチオール1mMエタノール溶液に24時間浸漬し、図1の固定膜3に相当する有機薄膜層（有機ケイ素膜のような疎水結合した膜）を形成する。

【0024】スパッタリングに際して、前記分析領域5、即ち、金属層2には、例えば次のような手法により前記環状溝30を形成する。先ず、図4に示すように、形成しようとする分析領域5の面積とほぼ等しい面積とを持つステンレス板を用意し、そこから、周囲の枠41と、該枠41から内側に延びる脚42と、該脚42の先端に位置する環状リング43とからなる第1のマスクパターン40を打ち抜く。

【0025】次に、該第1のマスクパターン40を前記透光性基板1のほぼ中央部に配置し、従来知られた手法により、クロム、ついで金のスパッタリングを行う。スパッタリング後に第1のマスクパターン40を除去することにより、図5に斜視図を、図6に断面図を示すように、金属蒸着面（反応領域5）に、その表面から透光性基板1の表面にまで達する環状溝30とそこから側方に延びる凹溝31とを持つ測定チップA1が得られる。

【0026】次に、前記側方に延びる凹溝31の部分のみを開口した第2のマスクパターン50を用意し、図7に示すように、その開口部51が前記凹溝31の位置にくるようにして、先に形成した金属蒸着面上に該第2のマスクパターン50を配置する。そして、その開口51に向けて、再び、クロム、ついで金のスパッタリングを行う。それにより、前記凹溝31部分には、他の部分と同様にクロム及び金の蒸着膜が形成され、図8に斜視図を、図9に断面図を示すように、金属蒸着面（反応領域5）に、その表面から透光性基板1の表面にまで達する環状溝30のみを持つ測定チップA2が得られる。

【0027】このようにして作られた測定チップA2が、例えば、ウンデカンチオール1mMエタノール溶液に浸漬され、金属蒸着膜（反応領域5）の表面にのみ固

50

定膜3としての有機薄膜層（有機ケイ素膜のような疎水結合した膜）が形成される。上記のようにした製造した測定チップA2の固定化膜3に対して、生理活性物質を固定化する一態様には、生理活性物質の濃厚溶液をマイクロディスペンサー10やピペットのような従来知られた適宜の液供給手段を用い、図3bに示すように、そのニードル11の先端から溶液を液滴Pとして、好ましくは環状溝30で囲われた領域の中央部に滴下する。

【0028】この例において、固定化膜3は疎水性膜とされており生理活性物質の濃厚溶液との間の親和性は低く、前記図13に示したように滴下位置から移動しようとする。しかし、溶液の一部は前記環状溝30の内部に浸入していき、透光性基板1の表面に達する。生理活性物質の濃厚溶液と通常ガラスである透光性基板1の表面との間の親和性は高く、両者は密着状態となる。それにより、生理活性物質の濃厚溶液（液滴P）の全体が、親和性の低い固定化膜3の上に安定した状態で保持される。

【0029】その状態で所定時間（2時間程度）放置すると、その間に、固定化膜3と生理活性物質4との反応が進行し、生理活性4は固定化膜3の上に固定化される。固定化が終了した後に、適宜の手段により余分に濃厚溶液を洗浄することにより、図1に模式的に示したような光学的分析装置用測定チップAが得られる。上記のとおりであり、本発明によれば、ごく少量の生理活性物質の濃厚溶液を用いるのみで、生理活性物質が所要位置に確実に固定化された光学的分析装置用測定チップAを容易に調製することができる。そのために、高価な生理活性物質の濃厚溶液のムダをなくことができ、低コストでの光学的分析作業が確立される。

【0030】図10は本発明による測定チップの他の実施の形態であり、ここでは、図4及び図7に示すようなパターンを複数個（図では16個）持つマスクパターン（図示せず）を用いて、一枚の基板あるいは16個の基板を寄せ集めたものの上に16の環状溝30を同時に形成している。生理活性物質の固定化に際しては、図11に示すように、3軸方向（X、Y、Z）に制御されるマイクロディスペンサー10を制御装置で操作し、生理活性物質4の濃厚溶液を各測定チップAの前記環状溝30で囲われた領域の中央部に順次、液滴Pとして滴下していけばよい。この方法によれば、図1に模式的に示したような光学的分析装置用測定チップAを多数個（図示のものでは16個）、同時に得ることができる。

【0031】上記のようにして調製された光学的分析装置用測定チップAを用いて、例えば、前記した表面プラズモン共鳴を利用した光学的分析により所要の分析を行うに際しては、図12に示すように、当該光学的分析装置のプリズム70上に透光性基板1側が面するようにしてセットされる。分析しようとする試料液は、給液ポンプを利用して生理活性物質4を固定した固定膜面3に連

続して送り込まれるか、試料液を収容したセルの溶液面が固定膜に接触するようにされ、生理活性物質と分析対象物の相互作用を生じさせる。しかし、このような方法では多量の試料液を必要とする。少量の試料液で分析を行うことを望む場合には、図示したマイクロディスペンサー10のような液滴滴下装置を用いて、環状溝30で囲われた領域の中央部に試料液を順次滴下するようにしてもよい。

【0032】なお、上記では、本発明による測定チップを表面プラズモン共鳴を利用した光学的分析装置の測定チップへ適用する場合について説明したが、本発明は、これに限らず、例えば、酵素の呈色反応を検出する光学的分析のように、反射光でなく試料液を透過した光を変量として用いて分析するような場合における測定チップなど、種々の分野で利用することが可能である。特に、分析の対象となる試料液と表面層との親和性が低いような場合に用いる測定チップとして有効となる。

【0033】また、上記の説明では、金属蒸着膜（反応領域5）に環状溝30のみが形成されたものを測定チップA2（A）として示したが、本発明者らの実験によれば、図5に示した中間製品、すなわち、側方に解放した凹溝31を持つものであっても、その幅が比較的狭い場合には、十分所期の目的を達成できることを経験している。また、金属蒸着膜（反応領域5）に形成する溝の形状も環状溝30に限ることなく、楕円形状の溝、方形状の溝など任意であり、さらに、単なる直線あるいは曲線状の溝であっても十分に所期の目的を達成することも経験している。

【0034】

【発明の効果】本発明による測定チップを用いることにより、少量の液量で所要の物質を確実に測定チップの表面に固定化することが可能となり、所要の分析を低コストでかつ高い効率で行うことができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】表面プラズモン共鳴を利用した光学的分析装置に用いるのに好適な測定チップにおける要部を説明する断面模式図。

【図2】本発明による測定チップの一例を説明する斜視図。

【図3】図2のIII-III線による模式的な断面図であり、図3bは、本発明による測定チップに溶液が定着する状態を説明している。

【図4】本発明による測定チップの製造工程を説明する図。

【図5】本発明による測定チップの一例（中間製品でもある）を示す斜視図。

【図6】図5のVI-VI線による断面図。

【図7】本発明による測定チップの製造工程を説明する図。

【図8】本発明による測定チップの一例を示す斜視図。

【図9】図8のIX-IX線による断面図。

【図10】本発明による測定チップの他の例を説明する斜視図。

【図11】図10に示す測定チップに溶液を滴下する状態を示す図。

【図12】測定チップを光学的分析装置にセットして用いる場合の一例を説明する図。

【図13】滴下した液滴の挙動を説明する図。

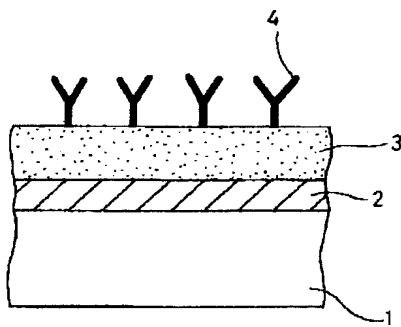
【図14】滴下した液滴の挙動を説明する図。

*

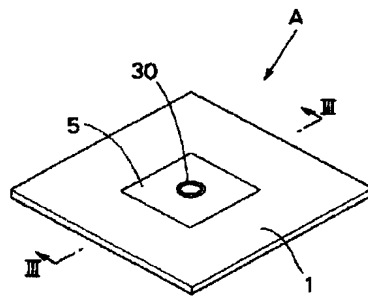
*【符号の説明】

A…光学的分析装置用測定チップ、1…透光性基板、2…金属薄膜、3…固定化膜、4…生理活性物質、5…分析領域、10…マイクロディスペンサー、30…環状溝、31…凹溝、40…第1のマスクパターン、41…枠、42…脚、43…環状リング、50…第2のマスクパターン、51…開口部、P…液滴（生理活性物質の濃厚溶液）

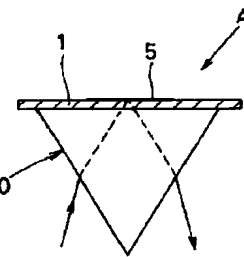
【図1】



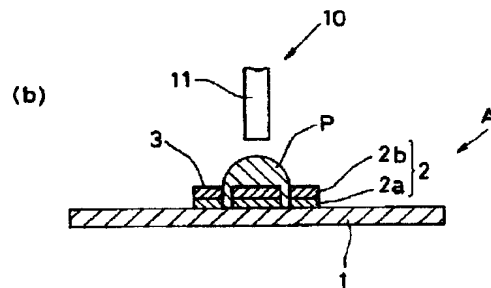
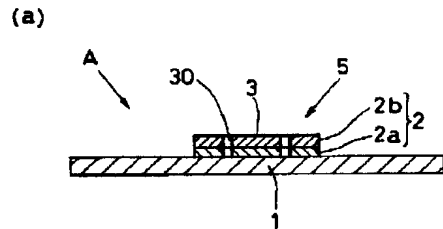
【図2】



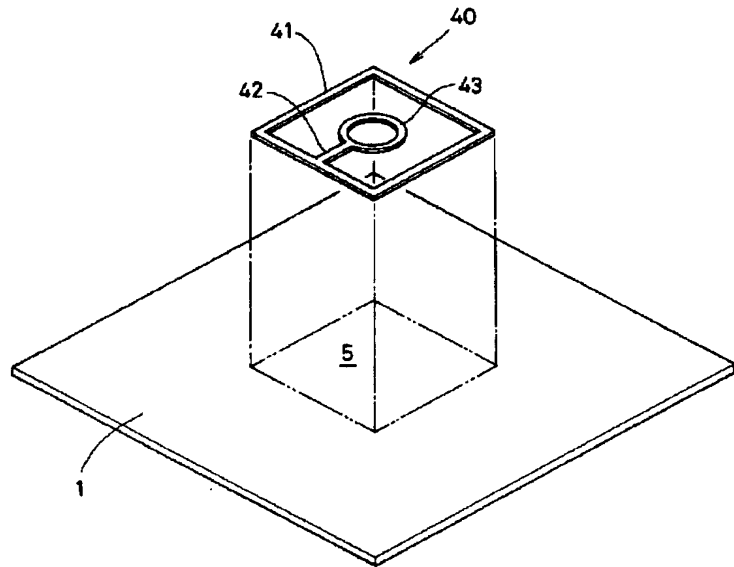
【図12】



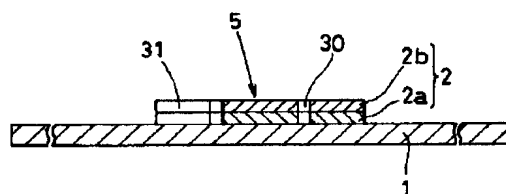
【図3】



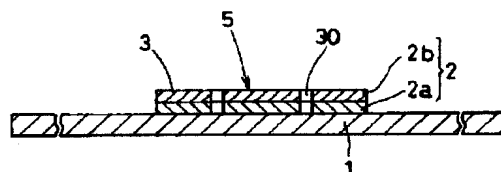
【図4】



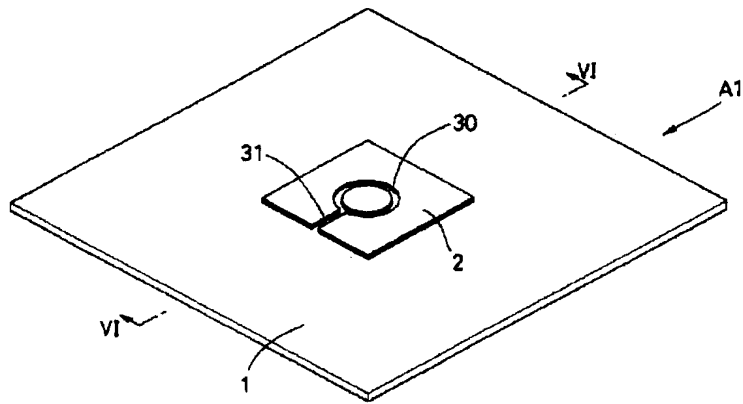
【図6】



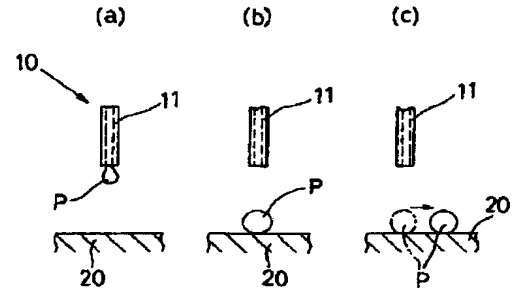
【図9】



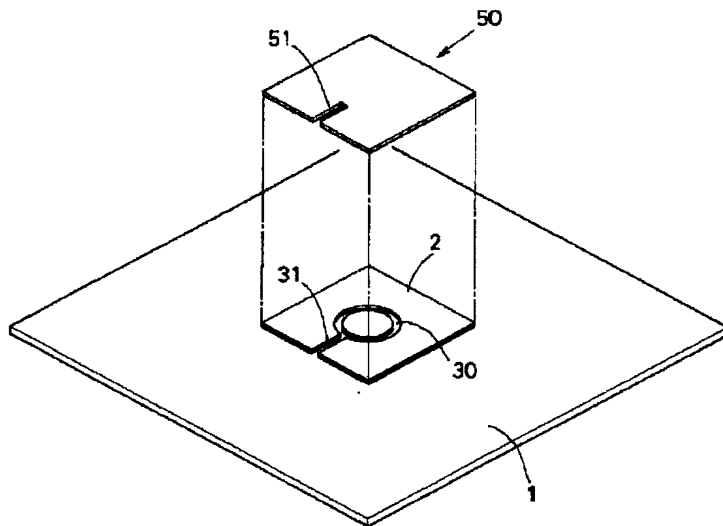
【図 5】



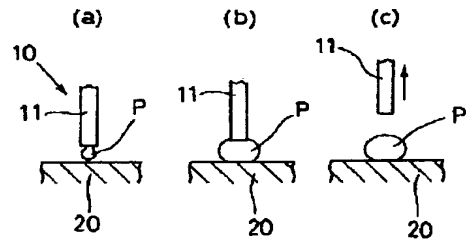
【図 1 3】



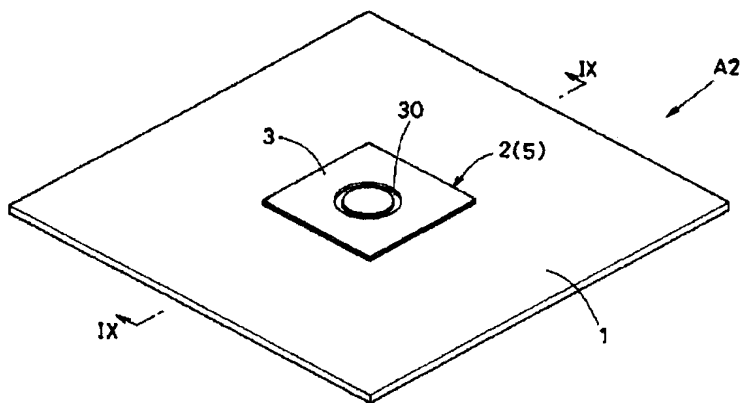
【図 7】



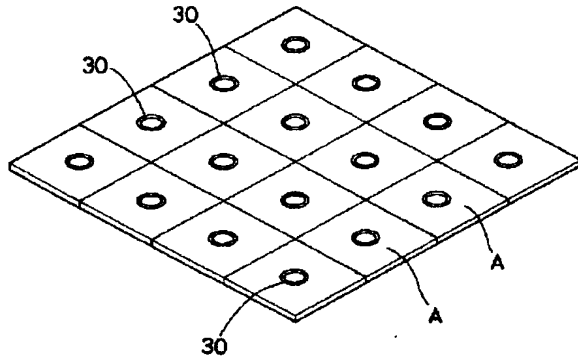
【図 1 4】



【図 8】



【図 10】



【図 11】

